

氏 名	山内 常生
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5 2 7 8 号
学位授与年月日	平成 2 0 年 3 月 3 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Intracerebroventricular Administration of Leptin Increases Anxiety-Like Behavior in Female Rats after Semi-Starvation - Implications for Anxiety in Eating Disorders- (半飢餓状態の雌ラットへのレプチン脳室内投与は不安行動を増強する -摂食障害における不安の意味について-)
論文審査委員	主 査 教 授 切池 信夫                      副 査 教 授 井上 正康 副 査 教 授 塩見 進

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 レプチンは脂肪細胞由来のペプチドホルモンで食欲と代謝の調節を行うことが報告されている。しかし、レプチンの不安に対する影響はいまだ明らかになっていない。本研究では半飢餓状態の雌ラットに対してレプチンを脳室内投与し、その不安様行動及び活動性への影響について検討した。

【対象】 思春期に該当する雌性 Wistar ラット (12 週齢) を用いた。

【方法】 ラットを 1 週間恒温恒湿室で飼育したのち、麻酔下で左側脳室にガイドカニューラを挿入し固定する手術を行った。実験 1 として、手術後 14 日間自由に摂餌及び飲水させ、14 日目にレプチン  $3 \mu\text{g}$  もしくは溶媒を脳室内投与し、その 30 分後に高架式十字迷路試験を行った。そして不安様行動を示す open arm に滞在した時間の割合 (% time of open arms) および活動性を示す closed arm に入った回数 (number of closed entries) を測定した。また実験 2 として、手術後 7 日間自由に摂餌及び飲水させ、それに続く 7 日間、1 日 2 時間に摂餌を制限した。なお水分摂取は自由に行わせた。制限給餌 7 日目に実験 1 と同様レプチン  $3 \mu\text{g}$  もしくは溶媒を脳室内投与し、高架式十字迷路試験にて不安様行動および活動性を測定した。それぞれの実験における、レプチン群と対照群の不安様行動と活動性について  $t$  検定を用いて比較検討した。

【結果】 実験 1 では (% time of open arms) および (number of closed entries) に有意な差を認めなかった。実験 2 では (number of closed entries) は両群に差を認めなかったが、(% time of open arms) においてはレプチン群が対照群と比較して有意に低く不安様行動が強かった。

【結論】 レプチンの脳室内投与は摂餌条件に関わらず活動性に影響を与えないことが示された。また、レプチンの脳室内投与は自由摂餌条件下では不安様行動に影響しないが、制限給餌条件下の半飢餓状態ではラットの不安様行動を増強させることが示された。低体重の摂食障害患者が体重の増加に抵抗するのは、肥満恐怖といった心理的要因だけでなく、体重が増す際に増加するレプチンの不安増強作用が影響しているかもしれない。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

レプチンは脂肪細胞由来のペプチドホルモンで食欲と代謝の調節を行うことが報告されている。しかし、レプチンの不安に対する影響はいまだ明らかになっていない。本研究では半飢餓状態の雌ラットに対してレプチンを脳室内投与し、その不安様行動及び活動性への影響について検討した。

思春期に該当する雌性 Wistar ラット (12 週齢) を用いた。

ラットを 1 週間恒温恒湿室で飼育したのち、麻酔下で左側脳室にガイドカニューラを挿入して固定する手術を行った。実験 1 として、手術後 14 日間自由に摂餌及び飲水させ、14 日目にレプチン  $3 \mu\text{g}$  もしくは溶媒を脳室内投与し、その 30 分後に高架式十字迷路試験を行った。そして不安様行動を示す open arm に滞在した時間の割合 (% time in open arms; 不安様行動) および活動性を示す closed arm に入った回数 (number of closed entries; 活動性) を測定した。実験 2 として、手術後 7 日間自由に摂餌及び飲水させ、それに続く 7 日間、1 日 2 時間に摂餌を制限した。なお、水分摂取は自由に行わ

せた。制限給餌 7 日目に実験 1 と同様にレプチン  $3\mu\text{g}$  もしくは溶媒を脳室内投与し、高架式十字迷路試験にて不安様行動および活動性を測定した。それぞれの実験におけるレプチン群と対照群の不安様行動と活動性について  $t$  検定を用いて比較検討した。

実験 1 では不安様行動および活動性に有意な差を認めなかった。実験 2 では活動性は両群に差を認めなかったが、不安様行動においてはレプチン群が対照群と比較して有意に低く、不安様行動が強かった。

レプチンの脳室内投与は摂餌条件に関わらず活動性に影響を与えないこと、および自由摂餌条件下では不安様行動に影響しないが制限給餌条件下の半飢餓状態ではラットの不安様行動を増強させることが示唆された。

以上の研究は、制限給餌条件下の半飢餓状態ではレプチンがラットの不安様行動を増強させることを示したものであり、この領域の研究に寄与する点は少なくないと考えられる。よって本研究者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。